



**JP 2003-231637 (Sawai Yakuhin Kabushiki Kaisha)**

Application no/date: 2002- 30649[2002/ 2/ 7]  
Date of request for examination: [2004/ 1/20]  
Accelerated examination (2)  
Public disclosure no/date: 2003-231637  [2003/ 8/19]  
Examined publication no/date (old law): [ ]  
Registration no/date: 3597823  [2004/ 9/17]  
Examined publication date (present law): [2004/12/ 8]  
PCT application no:  
PCT publication no/date: [ ]

Applicant: SAWAI PHARMACEUTICAL CO LTD

Inventor: HIZAKI MASAYA

IPC: A61K 31/4439 A61K 9/22 A61K 47/02

A61K 47/16 A61K 47/32 A61K 47/38

FI: A61K 9/22 A61K 47/02 A61K 47/16

A61K 47/32 A61K 47/38 A61K 31/4439

F-Term:

4C076AA45, BB01, DD25Z, DD30Z, EE09H, EE32H, FF31, FF63, GG16, GG45, 4C086AA01, B

C17, GA07, MA06, MA35, MA52, NA03, NA12, ZA68

Expanded classification: 144, 142

Fixed keyword: R017, R018, R026, R042, R113

Citation: [19, 2004. 5. 6, ] ( , WO, A , 095010264)

[19, 2004. 5. 6, ] ( , JP, Unexamined Patent Publication, 1995033659)

[19, 2004. 5. 6, ] ( , JP, Unexamined Patent Publication, 1993255088)

[19, 2004. 5. 6, ] ( , JP, Unexamined Patent Publication, 1993194225)

Title of invention: SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATION

Abstract: PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a stable omeprazole-containing pharmaceutical preparation in which decomposition and discoloration are suppressed over a long period. SOLUTION: The solid pharmaceutical preparation is obtained by coating a nucleic composition comprising omeprazole or its salt and a buffer composed of a coprecipitate of a polyvalent metal hydroxide and a carbonic metal salt with at least one kind of enteric polymer selected from cellulosecarboxyalkyl ethers and (meth)acrylic polymers. The buffer may be composed of a coprecipitate of aluminium hydroxide and a carbonic metal salt (particularly a coprecipitate of aluminium hydroxide and sodium hydrogencarbonate). The enteric polymer may be composed of a carboxymethyl-1-4 C alkylcellulose, a methacrylic acid-acrylic 1-4C alkyl ester, or the like. The nucleic composition may further contain a basic amino acid or its salt. C

OPYRIGHT: (C) 2003, JPO

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-231637

(P2003-231637A)

(43)公開日 平成15年8月19日(2003.8.19)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト*(参考)
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/4439	4 C 0 7 6
9/22		9/22	4 C 0 8 6
47/02		47/02	
47/16		47/16	
47/32		47/32	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2002-30649(P2002-30649)

(22)出願日 平成14年2月7日(2002.2.7)

(71)出願人 000209049

沢井製薬株式会社

大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

(72)発明者 樋▲崎▼ 雅也

大阪府守口市日光町4番27号

Fターム(参考) 4C076 AA45 BB01 DD25Z DD30Z

EE09H EE32H FF31 FF63

GG16 GG45

4C086 AA01 BC17 GA07 MA06 MA35

MA52 NA03 NA12 ZA68

(54)【発明の名称】 固形製剤

(57)【要約】

【課題】 長期間に亘り、分解や着色が抑制された安定なオメプラゾール含有製剤を提供することにある。

【解決手段】 オメプラゾール又はその塩、及び多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成された緩衝剤を含む核組成物が、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の腸溶性ポリマーで被覆された固形製剤を調製する。前記緩衝剤は、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸塩共沈物(特に水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムとの共沈物)で構成されていてもよい。前記腸溶性ポリマーは、カルボキシメチルC<sub>1-4</sub>アルキルセルロースやメタクリル酸-アクリル酸C<sub>1-4</sub>アルキルエステル等で構成されていてもよい。前記核組成物は、さらに塩基性アミノ酸又はその塩を含んでいてもよい。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 オメプラゾール又はその塩、及び多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成された緩衝剤を含む核組成物が、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の腸溶性ポリマーで被覆されている固形製剤。

【請求項2】 緩衝剤が、水酸化アルミニウムとアルカリ金属炭酸塩との共沈物で構成されている請求項1記載の固形製剤。

【請求項3】 緩衝剤が、水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムとの共沈物で構成されている請求項1記載の固形製剤。

【請求項4】 腸溶性ポリマーが、カルボキシ $C_{1-3}$ アルキル $C_{1-6}$ アルキルセルロース及び(メタ)アクリル酸-(メタ)アクリル酸エステル共重合体から選択された少なくとも一種で構成されている請求項1記載の固形製剤。

【請求項5】 核組成物が、さらに塩基性アミノ酸又はその塩を含む請求項1記載の固形製剤。

【請求項6】 塩基性アミノ酸又はその塩が、リジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン及びそれらの塩から選択された少なくとも一種で構成されている請求項5記載の固形製剤。

【請求項7】 オメプラゾール又はその塩100重量部に対して、緩衝剤10~1000重量部を含む請求項1記載の固形製剤。

【請求項8】 オメプラゾール又はその塩100重量部に対して、塩基性アミノ酸又はその塩及び緩衝剤を合計量で10~1000重量部含む請求項5記載の固形製剤。

【請求項9】 緩衝剤と塩基性アミノ酸又はその塩との割合(重量比)が、緩衝剤/塩基性アミノ酸又はその塩=10/1~1/10である請求項8記載の固形製剤。

【請求項10】 腸溶性ポリマーの割合が、核組成物100重量部に対して0.5~50重量部である請求項1記載の固形製剤。

【請求項11】 オメプラゾール又はそのアルカリ金属塩100重量部に対して、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸水素塩共沈物50~500重量部含む核組成物が、腸溶性ポリマーで被覆されている固形製剤であって、前記腸溶性ポリマーがカルボキシメチル $C_{1-4}$ アルキルセルロース又はメタクリル酸-アクリル酸 $C_{1-4}$ アルキルエステル共重合体で構成され、かつ前記腸溶性ポリマーの割合が前記核組成物100重量部に対して1~20重量部である固形製剤。

【請求項12】 オメプラゾール又はその塩、及び多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成された緩衝剤を含む核組成物を造粒した後、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び(メタ)アクリル系重合体から

選択された少なくとも一種の腸溶性ポリマーで被覆する固形製剤の製造方法。

【請求項13】 多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成された緩衝剤を用いて造粒した後、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の腸溶性ポリマーで被覆することにより、オメプラゾールの安定性を改善する方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、胃潰瘍や十二指腸潰瘍等の治療や予防に有用なオメプラゾールを含む固形製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】オメプラゾールは、胃酸分泌反応におけるプロトンポンプ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase)の働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する作用を有する。従って、オメプラゾールは、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群等の疾病に対する経口投与用治療剤として有用である。

【0003】しかし、オメプラゾールは温度、湿度、光に対して安定性が低く、特に酸性から中性域の水溶液中では速やかに分解して着色する。そこで、オメプラゾールを経口投与用に製剤化するにあたっては、服用後の胃液による分解を防ぐために、酸性から中性域で水に不溶性である腸溶性ポリマーで被覆して、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤等に製剤化される。しかし、腸溶性ポリマーも酸性物質であるため、腸溶性ポリマーの作用によってオメプラゾールが製造過程及び経時的に分解し着色する。従って、オメプラゾールに安定化剤を配合したり、オメプラゾールを含む核組成物と腸溶性ポリマーとの間に中間コーティング層を設けることなどにより、オメプラゾールの安定化が図られている。

【0004】例えば、特開昭62-277322号公報には、オメプラゾールなどのベンツイミダゾール系化合物に、マグネシウム及び/又はカルシウムの塩基性無機塩を配合した組成物を腸溶性コーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸-アクリル酸共重合体等)で被覆した医薬組成物が開示されている。また、WO 00/12064には、オメプラゾール、充填剤及びリジン及び/又はアルギニンで構成された核部分を腸溶性コーティング剤(例えば、セルロースアセテート・フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体等)で被覆した医薬組成物が開示されている。しかし、これらの製剤では、オメプラゾールの安定性が充分でない。

【0005】また、特開昭62-258320号公報には、オメプラゾールとアルカリ反応化合物(例えば、水

酸化アルミニウム、炭酸のナトリウム塩、複合アルミニウム・マグネシウム化合物等)とを含む核に、不活性中間被覆層及び腸溶皮膜が形成された経口医薬製剤が開示されている。また、特開平5-194225号公報には、オメプラゾールなどのベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアミノ酸(グリシン、アラニン等)又はその塩と、緩衝剤(リン酸水素二ナトリウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物)とを配合した核錠に、1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング剤を被覆した製剤が開示されている。しかし、これらの製剤においても、オメプラゾールの安定性が充分でなく、また、中間層を形成する必要があり、製造工程が煩雑である。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、長期間に亘り、オメプラゾールの分解や着色を抑制できる安定なオメプラゾール含有固形製剤を提供することにある。

【0007】本発明の他の目的は、経口投与により速やかに腸内で吸収できると共に、高温及び高湿度等の過酷な条件下においても、長期間に亘り、オメプラゾールの分解や着色を抑制できる安定なオメプラゾール含有固形製剤を提供することにある。

【0008】本発明のさらに他の目的は、オメプラゾールの分解や着色が抑制されたオメプラゾール含有固形製剤を簡便に製造することにある。

#### 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的を達成するため鋭意検討した結果、オメプラゾールの安定化剤として特定の緩衝剤を用い、かつこのような成分を含む組成物を特定の腸溶性ポリマーで被覆することにより、保存安定性に優れたオメプラゾール含有製剤を製造できることを見出し、本発明を完成した。

【0010】すなわち、本発明の固形製剤は、オメプラゾール又はその塩、及び多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成された緩衝剤を含む核組成物が、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の腸溶性ポリマーで被覆されている。前記緩衝剤は、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸塩共沈物(特に水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムとの共沈物)で構成されていてもよい。前記腸溶性ポリマーは、カルボキシ $C_{1-3}$ アルキル $C_{1-6}$ アルキルセルロース(特にカルボキシメチル $C_{1-4}$ アルキルセルロース)、(メタ)アクリル酸-(メタ)アクリル酸エステル共重合体(特にメタクリル酸-アクリル酸 $C_{1-4}$ アルキルエステル)等で構成されていてもよい。前記核組成物は、さらに塩基性アミノ酸又はその塩(特にリジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン、又はそれらの塩)を含んでいてもよい。前記製剤は、オメプラゾール又はその塩100重量部に対

して、前記緩衝剤10~1000重量部(特に50~500重量部)程度を含む。前記腸溶性ポリマーの割合は、前記核組成物100重量部に対して0.5~50重量部(特に1~20重量部)程度である。

【0011】本発明には、オメプラゾール又はその塩、及び多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成された緩衝剤を含む組成物を造粒した後、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の腸溶性ポリマーで被覆する固形製剤の製造方法も含まれる。さらに、本発明には、多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成された緩衝剤を用いて造粒した後、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び(メタ)アクリル系重合体から選択された少なくとも一種の腸溶性ポリマーで被覆することにより、オメプラゾールの安定性を改善する方法も含まれる。

#### 【0012】

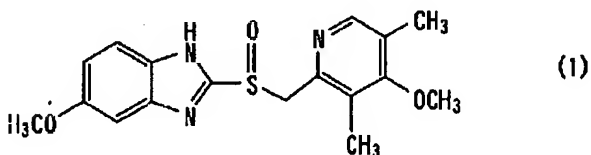
【発明の実施の形態】本発明の固形製剤は、オメプラゾール又はその塩を含む核組成物と、その核組成物の表面を被覆する腸溶性ポリマーとで構成されている。

【0013】〔核組成物〕核組成物は、オメプラゾール又はその塩と緩衝剤とを含んでいる。

【0014】(オメプラゾール)オメプラゾールは、下記式(1)で表される化合物(5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール)であり、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群等の疾病に対する経口投与用治療剤として用いられている。

#### 【0015】

##### 【化1】



【0016】オメプラゾールの塩としては、金属塩、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属塩等が例示できる。

【0017】(緩衝剤)緩衝剤は、多価金属水酸化物と金属炭酸塩との共沈物で構成されている。多価金属水酸化物・金属炭酸塩共沈物には、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸塩共沈物などの多価金属水酸化物・アルカリ金属炭酸塩共沈物が含まれる。水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸塩共沈物としては、例えば、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸水素塩共沈物(水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物など)や、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸塩共沈物(水酸化アルミニウム・炭酸ナトリウム共沈物や水酸化アルミニ

ウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈物等)等が挙げられる。これらの緩衝剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。これらのうち、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸塩共沈物(例えば、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸水素塩共沈物)、特に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(例えば、協和化学(株)製、商品名:クムライト)が好ましい。

【0018】本発明では、多価金属水酸化物・金属炭酸塩共沈物、特に、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸(水素)塩共沈物を安定化剤として用いることにより、オメプラゾールの分解や着色を効果的に抑制することができる。

【0019】緩衝剤には、製剤を弱アルカリ性(例えば、pH8~9程度)に調整できる他の緩衝剤、例えば、酒石酸塩(酒石酸ナトリウムなどのアルカリ金属酒石酸塩など)、炭酸塩[アルカリ金属炭酸水素塩(炭酸水素ナトリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(炭酸ナトリウムなど)等]等が、緩衝剤中50重量%以下、好ましくは30重量%以下、さらに好ましくは10重量%以下の割合で含まれていてもよい。

【0020】緩衝剤の割合は、オメプラゾール(又はその塩)100重量部に対して、10~1000重量部、好ましくは50~500重量部、さらに好ましくは100~400重量部(特に150~300重量部)程度である。

【0021】(塩基性アミノ酸又はその塩)核組成物は、さらに塩基性アミノ酸又はその塩が含まれていてもよい。

【0022】塩基性アミノ酸としては、例えば、リジン、ヒドロリジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン等が挙げられる。それらの塩としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属塩、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸塩等が例示できる。これらの塩基性アミノ酸(又は塩)は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。これらのうち、アルギニン又はその金属塩(例えば、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩等)、特にアルギニンが好ましい。

【0023】本発明では、塩基性アミノ酸(又はその塩)と前記緩衝剤との組合せ、特に、アルギニンと、水酸化アルミニウム・アルカリ金属炭酸(水素)塩共沈物との組合せを安定化剤として用いることにより、オメプラゾールの分解を効果的に抑制することができる。

【0024】塩基性アミノ酸(又はその塩)を用いる場合、その割合は、オメプラゾール(又はその塩)100重量部に対して、緩衝剤及び塩基性アミノ酸(又はその塩)の合計量で10~1000重量部、好ましくは50~500重量部、さらに好ましくは100~400重量部(特に150~300重量部)程度である。

【0025】前記緩衝剤と前記塩基性アミノ酸(又はその塩)との割合(重量比)は、緩衝剤/塩基性アミノ酸(又はその塩)=10/1~1/10、好ましくは5/1~1/5、さらに好ましくは3/1~1/3(特に2/1~1/2)程度である。塩基性アミノ酸(又はその塩)の割合が多すぎると、着色の虞がある。

【0026】(他の添加剤)前記組成物には、他の添加剤、例えば、賦形剤[例えば、結晶セルロース、コーンスターチなどのデンプン類、ショ糖、乳糖、粉糖、グラニュー糖、ブドウ糖、マンニトールなどの糖類、軽質無水ケイ酸、タルク、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等]、結合剤[例えば、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、日本曹達(株)製、商品名:HPCL)、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム(例えば、旭化成(株)製、商品名:アビセルRC)などのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルラン、デキストリン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、 $\alpha$ 化デンプン等]、崩壊剤[例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム(例えば、ニチリン化学(株)製、商品名:ECG505)、デンプングリコール酸ナトリウム(カルボキシメチルスターチナトリウム)(例えば、松谷化学(株)製、プリモジェル)、クロスカルメロースナトリウム(例えば、旭化成(株)製、商品名:アクジゾル)、架橋化ポリビニルピロリドン(例えば、BASF社製、商品名:コリドンCL)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、信越化学(株)製、商品名:L-HPC)、デンプン類等]、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム等)、流動化剤(例えば、軽質無水ケイ酸など)、界面活性剤(例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、及びポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤等)、脂質(例えば、炭化水素、ワックス類、高級脂肪酸とその塩、高級アルコール、脂肪酸エステル、硬化油等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン等)、矯味剤[例えば、甘味剤(ショ糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビオシド等)、香料等]、湿潤剤[例えば、ポリエチレングリコール(マクロゴール)、グリセリン、プロピレングリコール等]、充填剤、増量剤、吸着剤、防腐剤などの保存剤、耐電防止剤、崩壊延長剤等を含んでいてもよい。

【0027】これらの添加剤の割合は、特に限定されないが、例えば、オメプラゾール100重量部に対して、

賦形剤50～1000重量部（例えば、100～500重量部、特に100～300重量部）、結合剤1～50重量部（特に5～30重量部）、崩壊剤6～120重量部（特に20～60重量部）、滑沢剤0.1～30重量部（特に0.5～10重量部）程度である。

【0028】オメガラゾールの含有量は、組成物に対して、0.1～70重量%、好ましくは1～50重量%、さらに好ましくは3～40重量%（特に5～30重量%）程度である。

【0029】〔腸溶性ポリマー〕前記緩衝剤を用いて調製された核組成物を、特定の腸溶性ポリマーで被覆することにより、オメガラゾールの安定性を大きく改善できる。すなわち、オメガラゾールの分解や着色を効果的に抑制することができる。

【0030】腸溶性ポリマーは、セルロースカルボキシアルキルエーテル類及び/又は（メタ）アクリル系重合体で構成されている。

【0031】セルロースカルボキシアルキルエーテル類としては、例えば、カルボキシメチルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルプロピルセルロース等のセルロースカルボキシアルキルエーテル類が例示できる。これらのセルロースカルボキシアルキルエーテル類のうち、カルボキシ $C_{1-3}$ アルキル $C_{1-6}$ アルキルセルロース、特にカルボキシメチル $C_{1-4}$ アルキルセルロース〔例えば、カルボキシメチルエチルセルロース（フロイント産業（株）製、商品名：CMEC）など〕が好ましい。

【0032】（メタ）アクリル系重合体としては、例えば、（メタ）アクリル系単量体〔（メタ）アクリル酸、（メタ）アクリル酸エステル単量体等〕の単独または共重合体（例えば、メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体など）、（メタ）アクリル系単量体と共重合性単量体〔ビニルエステル系単量体、N,N-ジアルキルアミノエチル（メタ）アクリレート、複素環式ビニル系単量体、重合性不飽和ジカルボン酸又はその誘導体などのビニル系単量体〕との共重合体等が例示できる。これらの（メタ）アクリル系重合体のうち、（メタ）アクリル酸-（メタ）アクリル酸エステル共重合体、特にメタクリル酸-アクリル酸 $C_{1-4}$ アルキルエステル共重合体〔例えば、メタクリル酸-アクリル酸エチル共重合体（例えば、レーム・ファルマ（樋口商会）社製、商品名：オイドラギット L30D-55）などのメタクリル酸-アクリル酸 $C_{1-3}$ アルキルエステル共重合体〕が好ましい。

【0033】これらの腸溶性ポリマーは、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0034】腸溶性ポリマーには、必要であれば、他の腸溶性ポリマーなどが含まれていてもよい。他の腸溶性ポリマーの割合は、腸溶性ポリマー中50重量%以下、好ましくは30重量%以下、さらに好ましくは10重量

%以下程度である。他の腸溶性ポリマーは、前記核組成物の表面をセルロースカルボキシアルキルエーテル類及び/又は（メタ）アクリル系重合体で構成された腸溶性ポリマーで被覆した後、その被覆層の上に多層コーティングするのが好ましい。前記核組成物との接触面は、カルボキシメチルエチルセルロース又はメタクリル酸-アクリル酸エチル共重合体で被覆するのが特に好ましい。他の腸溶性ポリマーで核組成物との接触面を被覆すると、着色の虞がある。

【0035】他の腸溶性ポリマーとしては、例えば、セルロースエーテル類（例えば、エチルセルロース、エチルメチルセルロース、エチルプロピルセルロース、イソプロピルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースアルキルエーテル類、ベンジルセルロースなどのセルロースアラシルエーテル類、シアノエチルセルロースなどのセルロースシアノアルキルエーテル類等）、セルロースエステル類（例えば、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（信越化学（株）製、商品名：AQOAT）等のセルロース脂肪酸エステル類、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（信越化学（株）製、商品名：HP-55）等のセルロース芳香族カルボン酸エステル類等）が例示できる。

【0036】腸溶性ポリマーの割合は、核組成物の表面（特に全表面）を被覆できる限り特に制限されず、核組成物100重量部に対して、0.1～100重量部程度の範囲から選択でき、例えば、0.5～50重量部、好ましくは1～20重量部、さらに好ましくは3～10重量部程度である。

【0037】腸溶性ポリマーには、前記核組成物と同様の添加剤が配合されていてもよい。

【0038】本発明の固形製剤は、種々の使用形態に使用することが可能であり、特に限定されないが、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、懸濁剤・乳剤等の経口投与に適した形態で使用できる。これらの形態のうち、錠剤、顆粒剤、細粒剤等、特に錠剤が好ましい。固形製剤の平均粒子径は0.01～10mm、好ましくは0.05～5mm、さらに好ましくは0.1～3mm程度である。錠剤の平均径は、5～10mm程度である。

【0039】〔固形製剤の製造方法〕本発明の固形製剤は、剤型に応じた慣用の方法、例えば、オメガラゾール及び前記緩衝剤を含む核組成物を造粒した後、前記腸溶性ポリマーで被覆することにより得ることができる。

【0040】造粒には、慣用の造粒法、例えば、押出型造粒法、転動型造粒法、流動層型造粒法、振動型造粒

法、圧縮成型造粒法、混合・攪拌型造粒法、噴霧乾燥型造粒法が採用でき、通常、賦形剤や結合剤等の添加剤とを練合した湿式造粒法が利用できる。例えば、錠剤の場合、核組成物は、例えば、オメプラゾールと、前記緩衝剤と、賦形剤や結合剤等の添加剤とを練合して湿式造粒し、乾燥させた後、滑沢剤などの添加剤を加えて打錠して得ることができる。

【0041】得られた核組成物の腸溶性ポリマーによる被覆方法としては、例えば、腸溶性ポリマーを含む溶液を用いてコーティングする方法を用いることができる。コーティング方法としては、パンコーティング、流動層コーティング、転動コーティング、転動流動コーティング等のコーティング方法が適用でき、これらのうち、パンコーティングや流動層コーティングが好ましい。なお、腸溶性ポリマーによるコーティングは核組成物の表面に行うが、特に全表面を被覆することが好ましい。また、腸溶性ポリマーによるコーティングは、多層行ってもよい。

【0042】腸溶性ポリマーを含む溶液は、特に制限されないが、水及び低級アルコール（例えば、エタノール、プロパノール等のC<sub>1-4</sub>アルコール）から選択された少なくとも一種の溶液、安全性の面から、特に水やエタノール溶液が好ましく使用できる。溶液中の腸溶性ポリマーの濃度は、1～30重量%、好ましくは3～20重量%、さらに好ましくは5～10重量%程度の範囲から選択できる。

【0043】このようにして得られた固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）において、オメプラゾール換算で1日当たり1～100mg、好ましくは3～50mg、さらに好ましくは5～30mg程度であり、投与回数は1日当たり1～数回（例えば、1～3回）程度である。

【0044】オメプラゾールを含む製剤は、毒性が低く、胃酸分泌を抑制する作用を有するため、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群等の疾病に対する経口投与用治療剤として有用である。また、ヒトの他、各種哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ウマ等）の治療剤としても使用できる。

【0045】

【発明の効果】本発明では、経口投与により速やかに腸内で吸収できると共に、高温及び高湿度等の過酷な条件下においても、長期間に亘り、オメプラゾールの分解や着色を抑制できるオメプラゾール含有抗潰瘍製剤を簡便に製造することが可能になった。

【0046】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。なお、以下の例において「%」及び「部」は、重量基準である。また、抗潰瘍製剤の保存試

験の方法と、使用した主な成分の商品名を以下に示す。

【0047】〔保存試験〕得られた抗潰瘍製剤の色調（イニシャル色調）を目視で観察すると共に、オメプラゾールの含有量をHPLCで測定した後、密栓したガラス瓶に60℃、60%RHの条件下で4週間保存した後、色調を目視で観察すると共に、オメプラゾールの含有量をHPLCで測定した。目視によるイニシャル及び保存後の色調の観察結果と、イニシャルのオメプラゾール含有量に対する保存後のオメプラゾール含有量の比（主剤含量比）を示した。

【0048】〔使用した主な成分〕

- ・水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物：協和化学（株）製、クムライト
- ・カルボキシメチルスターチナトリウム：松谷化学（株）製、プリモジェル
- ・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース：信越化学（株）製、L-HPCC
- ・メタクリル酸コポリマーLD：レーム・ファルマ社製、オイドラギットL30D-55
- ・カルボキシメチルエチルセルロース：フロイント産業（株）製、CMCC
- ・ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート：信越化学（株）製、HP-55
- ・ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート：信越化学（株）製、AQOAT
- ・マクロゴール6000：ポリエチレングリコール。

【0049】実施例1

オメプラゾール、乳糖、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、及びカルボキシメチルスターチナトリウムを均一に混合し、これに4%ポリビニルアルコール水溶液を加えて練合を行った後、給気温度60℃で乾燥した。乾燥した造粒物を整粒（スクリーン径φ1.2mm）し、カルボキシメチルスターチナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、打錠機で素錠（135mg）を製造した。得られた素錠にメタクリル酸コポリマーLD、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度70℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（144.6mg）を得た。

【0050】実施例2

オメプラゾール、D-マンニトール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、L-アルギニン、及びカルボキシメチルスターチナトリウムを均一に混合し、これに5%ポリビニルアルコール水溶液を加えて練合を行った後、給気温度60℃で乾燥した。乾燥した造粒物を整粒（スクリーン径φ1.2mm）し、カルボキシメチルスターチナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、打錠機で素錠（120mg）を製造した。得られた素錠にメタクリル酸コポリマーLD、



マクロゴール6000、タルク、酸化チタン及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度70℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（129.6mg）を得た。

#### 【0051】実施例3

実施例1で得られた素錠（135mg）に、カルボキシメチルエチルセルロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、エタノール及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度60℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（144.6mg）を得た。

#### 【0052】実施例4

実施例2で得られた素錠（120mg）に、カルボキシメチルエチルセルロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、エタノール及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度60℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（129.6mg）を得た。

#### 【0053】比較例1

実施例2で得られた素錠（120mg）に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、エタノール及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度60℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（129.6mg）を得た。

#### 【0054】比較例2

実施例2で得られた素錠（120mg）に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、エタノール及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度60℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（129.6mg）を得た。

#### 【0055】比較例3

オメプラゾール、D-マンニトール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、及びカルボキシメチルスターチナトリウムを均一に混合し、これに5%ポリビニルアルコール水溶液を加えて練合を行った後、給気温度60℃で乾燥した。乾燥した造粒物を整粒（スクリーン径φ1.2mm）し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、打錠機で素錠（120mg）を製造した。得られた素錠にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度70℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（129.6mg）を得た。

#### 【0056】比較例4

オメプラゾール、D-マンニトール、L-アルギニン、及びカルボキシメチルスターチナトリウムを均一に混合し、これに10%ポリビニルアルコール水溶液を加えて練合を行った後、給気温度60℃で乾燥した。乾燥した造粒物を整粒（スクリーン径φ1.2mm）し、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、打錠機で素錠（120mg）を製造した。得られた素錠に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、エタノール及び精製水で調製したフィルムコーティング液でコーティング（給気温度60℃）を施し、コーティング量9.6mgの製剤（129.6mg）を得た。

【0057】なお、前記実施例及び比較例において、各成分の割合については表1及び表2に示す通りである。また、前記実施例及び比較例について、保存試験を行った結果を表1及び表2に示す。

#### 【0058】

#### 【表1】

表1

	実 施 例			
	1	2	3	4
(素錠：重量部)				
メチラクリル	20	20	20	20
D-マンニトール	-	33.3	-	33.3
乳糖	46	-	46	-
水酸化Al・炭酸水素Na共沈物	40	20	40	20
L-アラギニン	-	20	-	20
カルボキシメチルスターチNa(前添加)	13	12	13	12
4%PVA水溶液	45	-	45	-
	(1.8)		(1.8)	
5%PVA水溶液	-	30	-	30
		(1.5)		(1.5)
10%PVA水溶液	-	-	-	-
カルボキシメチルスターチNa(後添加)	13	12	13	12
ステアリン酸Mg	1.2	1.2	1.2	1.2
(被覆層：重量部)				
マクロポリマー LD	23	23	-	-
	(6.9)	(6.9)		
カルボキシメチルセルロース	-	-	7	7
マクロポリマー 6000	0.7	0.7	0.7	0.7
タリ	0.7	0.7	0.7	0.7
酸化チタン	1.3	1.3	1.2	1.2
エタノール	-	-	64	64
精製水	70	70	16	16
仁シタル色調	白色	白色	白色	白色
保存後色調	白色	白色	白色	白色
主剤含量比(%)	95.9	101.6	96.1	99.4

【0059】

【表2】

表2

	比 較 例			
	1	2	3	4
(素錠：重量部)				
メチラクリル	20	20	20	20
D-マンニトール	33.3	33.3	36.9	50.4
水酸化Al・炭酸水素Na共沈物	20	20	40	-
L-アラギニン	20	20	-	40
カルボキシメチルスターチNa(前添加)	12	12	8.4	6
5%PVA水溶液	30	30	30	-
	(1.5)	(1.5)	(1.5)	
10%PVA水溶液	-	-	-	30
				(3)
カルボキシメチルスターチNa(後添加)	12	12	-	-
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	-	-	12	-
ステアリン酸Mg	1.2	1.2	1.2	0.6
(被覆層：重量部)				
ヒドロキシプロピルセルロースフタレート	7	-	7	7
ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート	-	7	-	-
マクロポリマー 6000	0.7	0.7	0.7	0.7
タリ	0.7	0.7	0.7	0.7
酸化チタン	1.2	1.2	1.2	1.2
エタノール	64	64	64	64
精製水	16	16	16	16
仁シタル色調	褐白色	白色	褐白色	褐白色
保存後色調	褐白色	淡黄色	褐白色	褐白色
主剤含量比(%)	98.2	98.7	94.5	98.1

【0060】表の結果から明らかなように、実施例の製剤は、4週間経過しても色調が変化せず、安定性に優れている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**